

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budo-San 3 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Kapsel enthält 3 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

12 mg Lactose-Monohydrat und 240 mg Saccharose pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets.

Die Kapseln sind oval, altrosa-farben und beinhalten weiße, runde Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Einleitung der Remission bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Schüben des Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileums und/oder des Colons ascendens.
- Mikroskopische Colitis
- Autoimmunhepatitis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Morbus Crohn

Induktion der Remission

Die empfohlene Tagesdosis ist 1-mal täglich 3 Hartkapseln morgens oder, wenn es für den Patienten geeigneter ist, 3-mal täglich (morgens, mittags, abends) 1 Kapsel Budo-San 3 mg (entsprechend einer Tagesdosis von 9 mg Budesonid).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung, im Allgemeinen wird eine Behandlungsdauer von 8 Wochen empfohlen.

Mikroskopische Colitis

Induktion der Remission

Die empfohlene Tagesdosis ist 3 Kapseln 1-mal täglich morgens (entsprechend einer Tagesdosis von 9 mg Budesonid).

Erhaltung der Remission

Eine Erhaltungstherapie sollte nur bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Symptomen einer mikroskopischen Colitis nach erfolgreicher Induktionsbehandlung eingeleitet werden. Entsprechend den

individuellen Anforderungen des Patienten kann ein Dosierungsschema mit zwei Kapseln 1-mal täglich morgens (6 mg Budesonid) oder der Einnahme von abwechselnd täglich zwei und einer Kapsel am Morgen (entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 4,5 mg Budesonid) angewendet werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Dauer der Anwendung

Bei aktiver mikroskopischer Colitis sollte die Behandlungsdauer auf 8 Wochen beschränkt sein. Bei der Erhaltungstherapie ist die Wirkung der Behandlung regelmäßig und spätestens 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie zu überprüfen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen. Die Dauer Erhaltungstherapie sollte nur dann über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten ausgedehnt werden, wenn der Nutzen für den einzelnen Patienten mutmaßlich die Risiken überwiegt.

Autoimmunhepatitis

Induktion der Remission

Die empfohlene Tagesdosis zur Induktion der Remission (das bedeutet zur Senkung der erhöhten Laborparameter) ist 1 Kapsel Budo-San 3 mg (enthält 3 mg Budesonid) 3-mal täglich (morgens, mittags, abends; entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 9 mg Budesonid).

Erhaltung der Remission

Nach Erreichen der Remission ist die Tagesdosis zur Erhaltung 1 Kapsel Budo-San 3 mg (enthält 3 mg Budesonid) 2-mal täglich (morgens, abends; entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 6 mg Budesonid).

Bei einer Erhöhung der Transaminasen ALAT und/oder ASAT während dieser Behandlung ist eine Erhöhung der Tagesdosis auf 1 Kapsel Budo-San 3 mg 3-mal täglich (morgens, mittags, abends; entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 9 mg Budesonid), wie zur Induktion der Remission beschrieben, empfohlen.

Bei Patienten, die Azathioprin vertragen, sollte Budesonid zur Induktion und zur Erhaltung der Remission mit Azathioprin kombiniert werden.

Dauer der Anwendung

Die anfängliche tägliche Dosis von 9 mg sollte bis zur Remission beibehalten werden. Danach sollte zur Erhaltungstherapie eine tägliche Gesamtdosis von 6 mg Budesonid verabreicht werden. Die Erhaltungstherapie sollte mindestens 24 Monate durchgeführt werden. Eine vorzeitige Beendigung darf nur dann erfolgen, wenn eine biochemische Remission konstant erhalten bleibt und sich keine Entzündungszeichen bei einer Leberbiopsie zeigen.

Absetzen der Behandlung

Budo-San soll nicht abrupt, sondern allmählich abgesetzt werden. Es wird eine allmähliche Dosisreduktion über 2 Wochen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren

Budo-San 3 mg sollte bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, auf Grund der geringen Erfahrung und der möglicherweise erhöhten adrenalen Suppression in dieser Altersgruppe nicht gegeben werden.

Jugendliche Patienten zwischen 12 und 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budo-San 3 mg bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren wurde bisher nicht nachgewiesen. Die momentan verfügbaren Daten bei jugendlichen Patienten (12–18 Jahre) mit Morbus Crohn oder Autoimmunhepatitis werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Empfehlungen für die Dosierung können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln mit den magensaftresistenten Pellets ca. eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Budo-San darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberzirrhose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Budo-San führt zu niedrigeren systemischen Steroidspiegeln als eine konventionelle orale Glucocorticoidtherapie. Die Umstellung von einer anderen Glucocorticoidtherapie kann daher zu Symptomen führen, die im Zusammenhang mit dem veränderten systemischen Steroidspiegel stehen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn der Patient unter einer der nachfolgend genannten Erkrankungen leidet: Tuberkulose, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom, Katarakt oder bei familiär gehäuft aufgetretenem Diabetes oder Glaukom, oder anderen Zuständen bei denen Glucocorticoide Nebenwirkungen haben können.

Bei Patienten, die an einem Morbus Crohn des oberen Gastrointestinaltrakts leiden, ist eine Therapie mit diesem Arzneimittel nicht zweckmäßig.

Aufgrund der überwiegend lokalen Wirkung des Wirkstoffs ist ein Ansprechen bei Patienten mit Krankheitssymptomen außerhalb des Darmes, z.B. an Haut, Augen oder Gelenken, nicht zu erwarten.

Insbesondere wenn das Arzneimittel über längere Zeit in höheren Dosen angewendet wird, ist besonders zu beachten, dass systemische Glucocorticoidnebenwirkungen auftreten können wie z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verminderte Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und vielfältige psychiatrische / das Verhalten beeinflussende Wirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

Die Unterdrückung von Entzündungsreaktionen und des Immunsystems erhöht die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schweregrad. Das Risiko einer Verschlimmerung von Bakterien-, Pilz-, Amöben- und Virusinfektionen während einer Glucocorticoidtherapie muss beachtet werden. Das klinische Bild kann oft atypisch sein. Schwere Infektionen wie Sepsis und Tuberkulose können maskiert werden und daher ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.

Windpocken

Auf Windpocken muss besonders geachtet werden, da diese normalerweise leicht verlaufende Erkrankung bei immunsupprimierten Patienten einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann. Patienten, die diese Erkrankung noch nicht durchgemacht haben, sollten dazu angehalten werden, engen Kontakt zu Personen mit Windpocken oder Gürtelrose (Herpes zoster) zu vermeiden. Bei konkreter Ansteckungsgefahr sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden. Bei der Behandlung von Kindern müssen die Eltern entsprechend informiert werden. Eine passive Immunisierung mit Varicella-zoster-Immunglobulin (VZIG) ist bei allen nicht immunen Patienten, die systemisch wirksame Glucocorticoide erhalten oder in den letzten 3 Monaten erhalten haben, angezeigt, wenn sie sich mit Windpocken angesteckt haben könnten. Die Immunisierung sollte innerhalb von 10 Tagen nach Exposition durchgeführt werden. Wenn sich die Diagnose Windpocken (Varizelleninfektion) bestätigt, bedarf die Erkrankung umgehender, spezieller Behandlung. Die Glucocorticoidtherapie sollte nicht beendet werden, die Dosis muss möglicherweise erhöht werden.

Masern

Patienten mit einem beeinträchtigten Immunsystem, die mit Masern in Kontakt gekommen sind, sollten so schnell wie möglich nach der Exposition normales Immunglobulin erhalten.

Impfstoffe

Lebendimpfstoffe dürfen nicht an Personen, die unter einer Dauerbehandlung mit Glucocorticoiden stehen, verabreicht werden. Die Antikörperbildung nach Verabreichung anderer Impfstoffe kann verringert sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Auf Grund von Erfahrungen mit Patienten, die an einer primär biliären Zirrhose (PBC) im Spätstadium mit Leberzirrhose erkrankt waren, muss bei allen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit erhöhter systemischer Verfügbarkeit von Budesonid gerechnet werden.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen ohne Leberzirrhose war Budesonid in einer täglichen Dosis von 9 mg jedoch sicher und gut verträglich. Daher ist eine spezielle Dosierungsempfehlung für Patienten mit Lebererkrankungen ohne Leberzirrhose oder nur geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion nicht erforderlich.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Andere

Glucocorticoide können zu einer Supprimierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse führen und die Stressreaktion vermindern. Aus diesem Grund sollte bei Operationen oder anderen Stresssituationen gleichzeitig ein systemisch wirksames Glucocorticoid gegeben werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Budo-San 3 mg enthält **Lactose** und **Sucrose**. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Budo-San 3 mg nicht einnehmen.

Bei Patienten mit Autoimmunhepatitis sollten die Serumspiegel der Transaminasen (ALAT, ASAT) regelmäßig kontrolliert und die Dosis von Budo-San entsprechend angepasst werden. Im ersten Monat der Therapie sollten die Serumspiegel alle 2 Wochen, danach mindestens alle 3 Monate kontrolliert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika

Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Cytochrom P450

- CYP3A4 – Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Die gleichzeitige orale Gabe von einmal täglich 200 mg Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von Budesonid (Einzeldosis 3 mg) um ca. das 6-fache. Bei Einnahme von Ketoconazol etwa 12 Stunden nach der Einnahme von Budesonid erhöhten sich die Konzentrationen

um ca. das 3-fache. Da die Datenlage keine Dosierungsempfehlung erlaubt, sollte diese Kombination vermieden werden.

Wahrscheinlich können auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin und Grapefruitsaft die Plasmakonzentration von Budesonid erhöhen. Daher sollte eine gleichzeitige Einnahme vermieden werden.

- CYP3A4-Induktoren

Wirkstoffe wie Carbamazepin und Rifampicin, die CYP3A4 induzieren, können sowohl die systemische als auch die lokale Verfügbarkeit von Budesonid an der Darmschleimhaut reduzieren. Eine Anpassung der Budesonid-Dosierung kann erforderlich sein.

- CYP3A4-Substrate

Wirkstoffe, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, stehen in Konkurrenz zu Budesonid. Wenn die konkurrierende Substanz eine höhere Affinität zu CYP3A4 hat, kann dies zu erhöhten Budesonid-Plasmakonzentrationen führen. Falls Budesonid stärker an CYP3A4 bindet, kann es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels der konkurrierenden Substanz kommen. Eine Anpassung der Dosis der konkurrierenden Substanz kann dann notwendig werden.

Bei Frauen, die gleichzeitig Estrogene oder orale Kontrazeptiva eingenommen haben, wurde über erhöhte Plasmaspiegel und eine verstärkte Wirkung von Glucocorticoiden berichtet. Diese Wechselwirkung wurde jedoch nicht nach Einnahme niedrig dosierter Kombinationskontrazeptiva beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin in einer üblichen Dosierung und Budesonid hat einen geringen, klinisch nicht relevanten Effekt auf das pharmakokinetische Verhalten von Budesonid. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol bewirkt keine Veränderung der Pharmakokinetik von Budesonid.

Steroidbindende Wirkstoffe

Wechselwirkungen mit steroidbindenden Kunstharnen, wie Colestyramin und mit Antazida können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Budo-San könnte es zu einer Abschwächung der Budesonid-Wirkung kommen. Daher sollten diese Präparate nicht gleichzeitig, sondern um mindestens 2 Stunden zeitversetzt eingenommen werden.

Da die Nebennierenrindenfunktion durch die Behandlung mit Budesonid unterdrückt sein kann, kann ein ACTH Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse anzeigen (niedrige Werte).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, es liegen überzeugende Gründe für die Behandlung mit Budo-San vor. Es liegen nur wenige Daten zum Ausgang der Schwangerschaft bei Anwendung von oral verabreichtem Budesonid beim Menschen vor. Obwohl Daten über die inhalative Anwendung von Budesonid bei einer großen Anzahl von schwangeren Frauen keine Hinweise auf eine nachteilige Wirkung ergaben, liegt die maximale Plasmakonzentration von Budesonid während einer Behandlung mit Budo-San vermutlich höher als nach inhalativ angewendetem Budesonid. In Tierstudien verursachte Budesonid, wie auch andere Glucocorticoide, Anomalien in der Entwicklung des Fötus (siehe auch Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz für den Menschen ist unklar.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über (Daten zur inhalativen Anwendung liegen vor). Bei Anwendung von therapeutischen Dosen von Budo-San sind jedoch nur geringe Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Die Entscheidung für das Stillen oder Abstillen bzw. über einen Verzicht auf die Budesonidtherapie muss sorgfältig gegen den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Wirkung von Budesonid auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In Tierstudien wurde die Fertilität unter der Gabe von Budesonid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| Organklassensystem | Häufigkeit nach MedDRA Konvention | Nebenwirkung |
|---|-----------------------------------|---|
| <u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> | Häufig | Cushing-Syndrom: z. B. mit Vollmondgesicht, Stammfettsucht, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypertonie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, Striae rubrae, Steroidakne, Störung der Sexualhormonsekretion (z. B. Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz) |
| | Sehr selten | Wachstumsverzögerung bei Kindern |
| <u>Augenerkrankungen</u> | Selten | Glaukom, Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4) |
| <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> | Häufig | Dyspepsie, Abdominalschmerz |
| | Gelegentlich | Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür |
| | Selten | Pankreatitis |
| | Sehr selten | Obstipation |
| <u>Erkrankungen des Immunsystems</u> | Häufig | Erhöhung des Infektionsrisikos |
| <u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> | Häufig | Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -zuckungen, Osteoporose |
| | Selten | Osteonekrose |
| <u>Erkrankungen des Nervensystems</u> | Häufig | Kopfschmerzen |
| | Sehr selten | Pseudotumor cerebri einschließlich Papillenödem bei Jugendlichen |
| <u>Psychiatrische Erkrankungen</u> | Häufig | Depressionen, Gereiztheit, Euphorie |

| | | |
|---|--------------|--|
| | Gelegentlich | Psychomotorische Hyperaktivität, Angst |
| | Selten | Aggression |
| <u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> | Häufig | Allergisches Exanthem, Petechien, verzögerte Wundheilung, Kontaktdermatitis |
| | Selten | Ekchymosen |
| <u>Gefäßerkrankungen</u> | Sehr selten | Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie) |
| <u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> | Sehr selten | Müdigkeit, Unwohlsein |

Die meisten der in dieser Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen können auch bei Behandlungen mit anderen Glucocorticoiden auftreten.

Gelegentlich können Nebenwirkungen auftreten, die typisch für systemisch wirksame Glucocorticoide sind. Diese Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Behandlungsdauer, einer gleichzeitig oder vorher durchgeführten Behandlung mit anderen Glucocorticoiden und der individuellen Empfindlichkeit ab.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei oraler Gabe von Budo-San die Häufigkeit Glucocorticoid assoziierter Nebenwirkungen niedriger ist als bei der oralen Gabe äquivalenter Dosen von Prednisolon.

Verschlimmerung oder Wiederauftreten von Krankheitsmanifestationen außerhalb des Darms (besonders an Haut und Gelenken) können bei der Umstellung von systemisch wirksamen Glucocorticoiden auf das lokal wirksame Budesonid auftreten.

Nebenwirkungen in klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten

Morbus Crohn

Klinische Studien mit Budesonid mit 82 pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn zeigten als häufigste Nebenwirkung verminderte Nebennierenfunktion und Kopfschmerzen. Über Nebenwirkungen, die typisch für Steroide sind, sowie seltenere Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Hyperakusis (siehe auch 5.1) wurden ebenfalls berichtet.

Autoimmunhepatitis

Sicherheitsdaten aus einer klinischen Studie bei einer Untergruppe von 42 pädiatrischen Patienten mit Autoimmunhepatitis zeigen, dass im Vergleich zur Erwachsenen-Gruppe keine anderen Nebenwirkungen sowie die Nebenwirkungen auch nicht häufiger auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bisher sind keine Fälle einer Überdosierung mit Budesonid bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Lokal wirksame Kortikosteroide
ATC-Code: A07EA06

Budesonid ist ein lokal stark wirksames nichthalogeniertes Glukokortikoid mit antientzündlichen, antiallergischen, antiexsudativen und antiödematösen Eigenschaften.

Diese Eigenschaften beruhen u.a.

- auf einer verringerten Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen, aber auch Makrophagen,
- auf einer Umverteilung und Migrationshemmung von Entzündungszellen bzw. der Hemmung der Reaktion hierauf,
- auf membranstabilisierenden Aktivitäten.

Als einer der spezifischen Wirkungsmechanismen von Budesonid wird die Induktion bestimmter Proteine, z.B. Macro cortin, diskutiert. Diese Proteine greifen durch Hemmung der Phospholipase A₂ in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und verhindern so die Bildung entzündungsauslösender Mediatoren wie z. B. Leukotriene und Prostaglandine. Da der Prozess der Induktion der Proteinsynthese eine gewisse Zeit benötigt, tritt der volle therapeutische Effekt von Budesonid mit Verzögerung ein.

Klinisch relevante systemische Steroidnebenwirkungen sind auch nach Langzeitanwendung von Budesonid in therapeutischen Dosen nicht zu erwarten, da Budesonid rasch in der Leber metabolisiert wird und die systemische Bioverfügbarkeit nur ca. 10 % beträgt (siehe Abschnitt 5.2).

Eine unter Budesonid-Dauertherapie eventuell auftretende Cortisol-Depression hat keine klinische Relevanz, da die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde erhalten bleibt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Morbus Crohn

Klinische Studie zu Morbus Crohn an erwachsenen Patienten

Die Wirksamkeit einer 1-mal täglich verabreichten Dosis von 9 mg Budesonid (9 mg OD) im Vergleich zu einer 3-mal täglichen Gabe von 3 mg Budesonid (3 mg TID) wurde in einer randomisierten, doppel-blinden, double-dummy Studie an Patienten mit leicht bis mäßig schwerem Morbus Crohn (200 < CDAI < 400) im terminalen Ileum und/oder Colon ascendens untersucht.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 8 Wochen in Remission waren (CDAI < 150).

Insgesamt wurden 471 Patienten in die Studie eingeschlossen (full analysis set, FAS), davon 439 Patienten in die 'per protocol' (PP) Analyse. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestanden keine relevanten Unterschiede. Bei der konfirmatorischen Analyse waren 71,3 % der Patienten der 9 mg OD Gruppe und 75,1 % der Patienten in der 3 mg TID Gruppe in Remission (PP) (p: 0,01975). Damit war die Nicht-Unterlegenheit von 9 mg Budesonid in einer täglichen Einmaldosis im Vergleich zu 3-mal täglich 3 mg Budesonid gezeigt.

Medikations-spezifische ernste Nebenwirkungen (SAE) wurden nicht berichtet.

Klinische Studien zu Morbus Crohn an pädiatrischen Patienten

2 randomisierte kontrollierte Studien mit Budesonid 3 mg Kapseln schlossen Patienten im Alter von 8 bis 19 Jahren mit mild bis moderat aktivem Morbus Crohn (PCDAI [pädiatrischer CD Aktivitätsindex] 12,5 – 40) mit ileal, ileocolon oder isolierter Colonentzündung ein.

In einer Studie wurden insgesamt 33 Patienten täglich mit 9 mg Budesonid (3 mg 3-mal täglich) für 8 Wochen gefolgt von 6 mg Budesonid täglich während Woche 9 und 3 mg Budesonid täglich in Woche 10 oder mit Prednison (40 mg/Tag für 2 Wochen, abnehmend in Schritten von 5 mg/Woche gegen 0) behandelt. Die Remission (PCDAI \leq 10) wurde in 9/19 (47,3 %) Patienten der Budesonidgruppe (jeweils in Woche 4 und 12) erzielt und in 8/14 (57,1% zur Woche 4) und 7/14 (50 % zur Woche 12) Patienten der Prednisongruppe.

Eine zweite Studie mit 70 Kindern mit Morbus Crohn vergleicht 2 Dosierungsschemata von Budesonid: Die Patienten in der Gruppe 1 wurden für 7 Wochen mit 9 mg/Tag Budesonid (3 mg 3-mal täglich) gefolgt von 6 mg/Tag Budesonid (3 mg 2-mal täglich) für zusätzliche 3 Wochen behandelt. In der Gruppe 2 wurden die Patienten 4 Wochen mit 12 mg/Tag Budesonid (3 mg 3-mal täglich und 3 mg 1-mal täglich) und danach für 3 Wochen mit 9 mg/Tag Budesonid (3 mg 3-mal täglich) und 6 mg/Tag Budesonid (3 mg 2-mal täglich) behandelt. Die mittlere Verringerung des PCDAI zur Woche 7 wurde als primärer Endpunkt definiert. Es zeigte sich eine relevante Verringerung des PCDAI in beiden Patientengruppen. Die Verminderung hat sich eher in der Gruppe 2 angekündigt, aber die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Der sekundäre Endpunkt: Verbesserung (definiert als Verminderung um \geq 10 PCDAI Punkte) war in der Patientengruppe 1: 51,4 % und in der Patientengruppe 2: 74,3 %. Eine Remission (PCDAI \leq 12,5) zeigte sich bei 42,9 % der Patienten in der ersten Gruppe und bei 65,7 % in der zweiten Gruppe.

Mikroskopische Colitis

Klinische Studien zur Induktion der Remission bei kollagener Colitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Induktion einer Remission bei kollagener Colitis wurden im Rahmen zweier prospektiver, doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Multicenterstudien an Patienten mit aktiver kollagener Colitis beurteilt.

In einer Studie wurden 30 Patienten auf eine Behandlung mit täglich 9 mg Budesonid randomisiert; 25 Patienten wurden 3 g Mesalazin pro Tag zugewiesen und 37 Patienten erhielten ein Placebo. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Rate von Patienten, die sich in klinischer Remission befanden, definiert als \leq 3 Stühle pro Tag. Der primäre Endpunkt wurde von 80 % der mit Budesonid behandelten Patienten, von 44 % der Patienten unter Mesalazin sowie von 59,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht (Budesonid vs. Placebo: $p = 0,072$). Gemäß einer anderen Definition für eine klinische Remission, bei der auch die Stuhlkonsistenz berücksichtigt wird, d. h. im Schnitt weniger als 3 Stühle und weniger als 1 wässriger Stuhl pro Tag in den vorangegangenen 7 Tagen vor der letzten Anwendung des Prüfpräparats, wurde eine Remission von 80 % der Patienten in der Budesonid-Gruppe, 32,0 % der Patienten in der Mesalazin-Gruppe und 37,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, erreicht (Budesonid vs. Placebo: $p < 0,0006$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. Bei keinem der in der Budesonid-Gruppe auftretenden unerwünschten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel gesehen.

In einer weiteren Studie wurden 14 Patienten auf eine Behandlung mit täglich 9 mg Budesonid randomisiert und 14 Patienten erhielten ein Placebo. Die primäre Wirksamkeitsvariable war das klinische Ansprechen, d. h. definitionsgemäß ein Rückgang der Krankheitsaktivität auf \leq 50 % gegenüber dem Studienbeginn, wobei die klinische Krankheitsaktivität als die Anzahl der Stühle während der letzten 7 Tage definiert war. Ein klinisches Ansprechen wurde von 57,1 % der Patienten unter Budesonid und von 21,4 % in der Placebo-Gruppe erreicht ($p = 0,05$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. In der Budesonid-Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Klinische Studie zur Erhaltung der Remission bei kollagener Colitis

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Erhaltung einer Remission bei kollagener Colitis wurden im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie an Patienten mit ruhender kollagener Colitis beurteilt.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten in klinischer Remission über 52 Wochen. Eine Remission war definiert als ein Mittelwert von weniger als 3 Stühlen/Tag, davon im Schnitt weniger als 1 wässriger Stuhl/Tag, in der Woche vor dem letzten Besuchstermin sowie kein Rezidiv im Verlauf eines Jahres. Ein Rezidiv war definiert als durchschnittlich mindestens 3 Stühle täglich, davon im Schnitt mindestens ein 1 wässriger Stuhl/Tag, in der vorangegangenen Woche.

In der doppelblinden Phase wurden 92 Patienten randomisiert einer Behandlung zugewiesen (44 Budesonid, 48 Placebo) und nahmen mindestens eine Dosis der Prüfmedikation ein (Gesamtauswertungsgruppe bzw. Full Analysis Set [FAS]). Die Dosierung betrug 6 mg Budesonid pro Tag im Wechsel mit 3 mg Budesonid pro Tag (entsprechend einer mittleren Tagesdosis von 4,5 mg Budesonid). In der Endanalyse erreichten

signifikant mehr Patienten in der Budesonid-Gruppe (61,4 %) den primären Endpunkt als in der Placebo-Gruppe (16,7 %), was die Überlegenheit von Budesonid gegenüber Placebo zeigt ($p < 0,001$).

Klinische Studien zur Induktion der Remission bei lymphozytärer Colitis

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Induktion einer Remission bei lymphozytärer Colitis wurden im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, double-dummy, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie an Patienten mit aktiver lymphozytärer Colitis beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Rate von klinischen Remissionen, definiert als maximal 21 Stühle, darunter höchstens 6 wässrige Stühle, in den vorrangegangenen 7 Tagen vor dem letzten Besuchstermin. Es wurden 57 Patienten randomisiert (je 19 Patienten in die Budesonid-Gruppe, Mesalazin-Gruppe und Placebo-Gruppe), die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation einnahmen (Budesonid: 9 mg 1-mal täglich; Mesalazin: 3 g 1-mal täglich). Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. In der bestätigenden Analyse erreichten signifikant mehr Patienten in der Budesonid-Gruppe (78,9 %) den primären Endpunkt als in der Placebo-Gruppe (42,1 %), was die Überlegenheit von Budesonid gegenüber Placebo zeigt ($p = 0,010$). In der Mesalazin-Gruppe wurde eine Remission von 63,2 % der Patienten erreicht ($p = 0,097$).

Autoimmunhepatitis

Klinische Studie an erwachsenen Patienten mit Autoimmunhepatitis

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurden 207 Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) ohne Zirrhose mit einer Initialdosis von 9 mg/Tag Budesonid ($n = 102$) für 6 Monate oder mit 40 mg/Tag Prednison (reduziert auf 10 mg/Tag, $n = 105$) behandelt. Durch die biochemische Remission der Laborparameter wurde die Budesoniddosis auf 6 mg/Tag reduziert. Die Patienten erhielten außerdem 1–2 mg/kg/Tag Azathioprin während der gesamten Studie. Der festgelegte primäre Endpunkt der Studie war die vollständige biochemische Remission (das bedeutet normale Serumspiegel von Aspartat- und Alaninaminotransferase) ohne das Auftreten von steroidalene Nebenwirkungen innerhalb von 6 Monaten. Dieser primäre Endpunkt wurde von 47 % der mit Budesonid behandelten und 18 % der mit Prednison behandelten Patienten erreicht ($p < 0,001$). Die sekundären Effektivitätsvariablen, nach 6 Monaten eine vollständige biochemische Remission, wurde von 60 % und 39 % der Patienten mit Budesonid bzw. Prednison ($p < 0,001$) erreicht. 72 % und 47 % der Patienten mit Budesonid bzw. Prednison zeigten keine steroidalene Nebenwirkungen ($p < 0,001$). Die mittlere Senkung von IgG- und γ -Globulinkonzentrationen und die Abnahme der Anzahl von Patienten mit erhöhten IgG- und γ -Globulinkonzentrationen zeigte keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine open-label Follow-up-Phase für weitere 6 Monate wurde allen Patienten nach der kontrollierten doppelblinden Phase angeboten. Insgesamt 176 Patienten wurden in dieser Folgetherapie mit 6 mg/Tag Budesonid in Kombination mit 1–2 mg/kg/Tag Azathioprin behandelt. Die Anzahl der Patienten mit biochemischer Remission und die Anzahl der Patienten mit vollständiger Remission (statistisch nicht signifikant) waren in der ursprünglichen Budesonidgruppe noch immer höher (vollständige Remission 60 % und biochemische Remission 68,2 % am Ende der open-label Phase) als in der ursprünglichen Prednisongruppe (vollständige Remission 49 % und biochemische Remission 50,6 % am Ende der open-label Phase).

Klinische Studien an pädiatrischen Patienten mit Autoimmunhepatitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid bei 46 pädiatrischen Patienten (11 männlich und 35 weiblich) zwischen 9 und 18 Jahren wurde in der oben beschriebenen klinischen Studie überprüft. 19 pädiatrische Patienten wurden mit täglich 9 mg Budesonid und 27 mit der aktiven Kontrollsubstanz (Prednison) behandelt. Nach 6 Monaten in der Studie, setzten 42 pädiatrische Patienten die Behandlung mit Budesonid in einer open-label Follow-up-Phase für weitere 6 Monate fort. Die Anzahl von Patienten ≤ 18 Jahre mit vollständiger Remission (das bedeutet Normalisierung der Lebertransaminasen ASAT, ALAT und das Fehlen von steroidalene Nebenwirkungen) war niedriger als in der Vergleichsgruppe der Erwachsenen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach der Folgetherapie mit Budesonid für weitere 6 Monate war die Anzahl der Patienten mit vollständiger Remission noch immer etwas niedriger als bei erwachsenen Patienten, aber der Unterschied zwischen den Altersgruppen war wesentlich kleiner. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Patienten mit vollständiger Remission in der ursprünglichen Prednisongruppe zur ursprünglichen Budesonidgruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v. Gabe von Budesonid wurden sowohl für das Razemat als auch für die beiden Epimere die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter bestimmt:

| Parameter | Razemat | 22-R-Epimer | 22-S-Epimer |
|--------------------------------------|------------|-------------|-------------|
| Verteilungsvolumen (V [l]) | 301 ± 42 | 425 ± 100 | 245 ± 38 |
| Halbwertszeit (t _{1/2} [h]) | 2,8 ± 1,1 | 2,7 ± 0,6 | 2,7 ± 0,7 |
| Clearance (CL [ml/min]) | 1395 ± 458 | 1947 ± 663 | 1112 ± 322 |

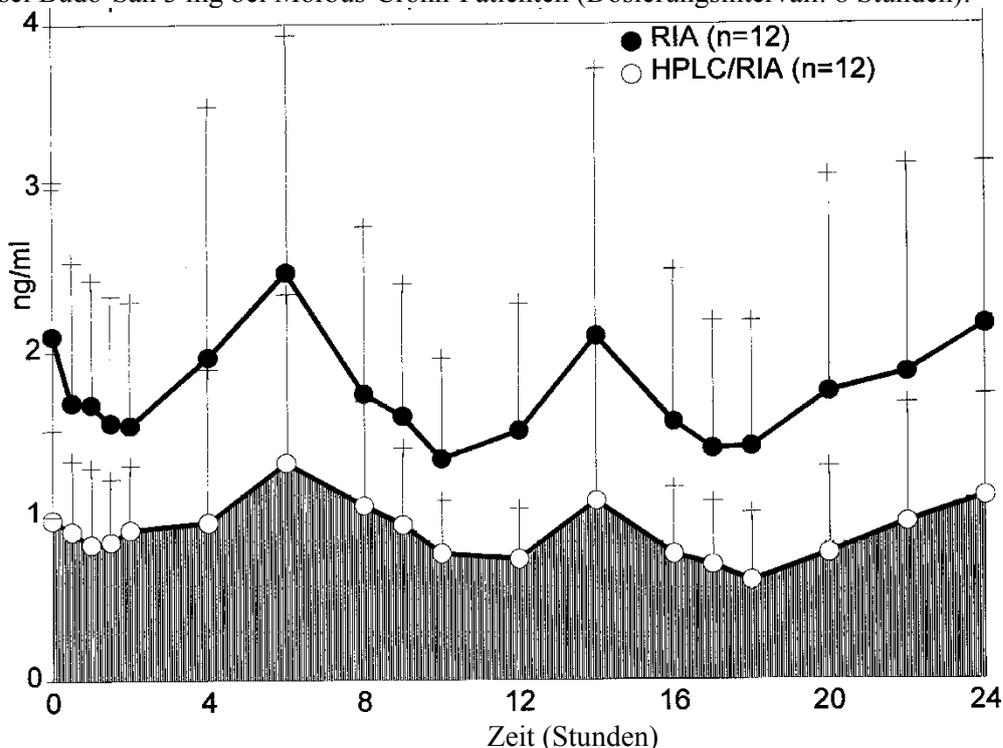
Budesonid wird in der Leber sehr rasch oxidativ verstoffwechselt. Dabei entstehen zwei Hauptmetaboliten, 6β-Hydroxy-Budesonid und 16α-Hydroxy-Prednisolon, die 50- bis 100-mal schwächer wirksam sind als die Muttersubstanz. Diese beiden Metaboliten werden im Urin ausgeschieden (ca. 1/3 in konjugierter Form), während im Urin nur Spuren von unverändertem Budesonid erscheinen. Daneben konnten u.a. noch 23-Hydroxy-Budesonid, Δ⁶-Budesonid nachgewiesen werden.

Die hohe hepatische Clearance, welche in etwa der Leberdurchblutung entspricht, macht deutlich, dass aufgrund des damit verbundenen extensiven hepatischen First-pass-Effektes nach oraler Gabe die Bioverfügbarkeit nur wenige Prozente betragen kann. In Studien, bei denen Budesonid in vergleichbarer Darreichungsform verabreicht wurde, wurde die orale Bioverfügbarkeit zu 9–12 % bestimmt.

Das relativ große scheinbare Verteilungsvolumen deutet auf eine ausgedehnte Gewebepenetration (-bindung) hin. Im Plasma liegen 88,3 ± 1,5 % in proteingebundener Form vor. Innerhalb von 96 Stunden wurden von 500 µg markiertem Budesonid in Urin und Fäzes 45 ± 5 % bzw. 30 ± 3 % der Dosis wieder aufgefunden.

Bioverfügbarkeit

Serumkonzentrationsverläufe von Budesonid im Steady-state nach Gabe von 3-mal täglich 1 Kapsel Budo-San 3 mg bei Morbus-Crohn-Patienten (Dosierungsintervall: 8 Stunden):



Weitere pharmakokinetische Parameter (Mittelwerte und Standardabweichungen) von Budesonid im Steady-state nach Gabe von 3-mal täglich 1 Kapsel Budo-San 3 mg bei Morbus Crohn-Patienten (Dosierungsintervall 8 Stunden):

| Parameter | HPLC/RIA |
|--------------------------------|--------------|
| Halbwertszeit ($t_{1/2}$ [h]) | 4,33 ± 2,13 |
| Clearance (CL [l/min]) | 10,76 ± 8,02 |
| C_{max2} [ng/ml] | 1,55 ± 1,09 |
| T_{max1} [h] | 4,96 ± 1,89 |

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Budesonid bei eingeschränkter Leberfunktion wurde bisher nicht untersucht. Erste Ergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose weisen jedoch auf einen eingeschränkten First-pass-Metabolismus mit höherer systemischer Verfügbarkeit und damit auch einer stärkeren systemischen Wirkung hin; daher sind diese Patienten vorerst von einer Behandlung mit Budesonid auszuschließen.

Pädiatrische Patienten

Die Pharmakokinetik von Budesonid wurde in 12 pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn (Alter 5 bis 15 Jahre) untersucht. Nach einer Mehrfachgabe von Budesonid (3-mal 3 mg Budesonid für eine Woche) war die durchschnittliche AUC von Budesonid während des Dosierungsintervalls 7 ng h/ml, und die C_{max} 2 ng/ml. Die Verteilung von oralem Budesonid (3 mg Einzeldosis) bei pädiatrischen Patienten war gleich wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Budesonid wurde an Ratten und Mäusen untersucht. Folgende Werte wurden ermittelt:

| LD ₅₀ (mg/kg KG) | p.o. | s.c. |
|-----------------------------|------|------|
| Maus | 800 | --- |
| Ratte | 400 | 20 |

Subakute und chronische Toxizität

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Budesonid (Dosis vergleichbar beim Menschen) wurden bei Ratten reduzierte Leukozytenzahlen (insbesondere Lymphozyten) und eine Regression der Thymusdrüsen beobachtet. Es gab Hinweise auf Inaktivitätsatrophie der Nebennieren. Am Gesäuge wurde erhöhte Milchgangsproliferation und sekretorische Aktivität festgestellt. In einer Langzeitstudie (104 Wochen) waren bei weiblichen Ratten Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl reduziert. In denselben Dosisgruppen war eine Tendenz zu erhöhter Neutrophilenzahl und zu reduzierten Werten für Lymphozyten, Eosinophile und Normozyten festzustellen. Nur bei männlichen Tieren waren die Zahl der Lymphozyten signifikant reduziert (immunsuppressiver Effekt) und die alkalische Phosphatase leicht erhöht.

Bei Hunden wurden reduzierte Werte des "packed cell volume", erhöhte Konzentrationen der alkalischen Phosphatase und Alaninaminotransferase, Atrophie der Nebennieren und des lymphatischen Systems, erhöhter Fettgehalt im Myokard und erhöhter Glykogengehalt in der Leber (Lebervergrößerung) festgestellt.

Mutagenität

Budesonid zeigte in einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Tests keine mutagenen Wirkungen.

Kanzerogenität

Männliche Ratten, die mit Budesonid bis zu 104 Wochen lang behandelt wurden, entwickelten leicht erhöhte Inzidenzen basophiler Leberfoci im Vergleich zu Kontrolltieren. Die Inzidenzen der primären hepatozellulären Neoplasien (0,025 und 0,05 mg/kg KG/Tag), der Astrozytome (männliche Ratten, 0,05 mg/kg KG/Tag) und der Mammatumore (weibliche Ratten, 0,05 mg/kg KG/Tag) waren in der Kanzerogenitätsstudie signifikant erhöht. Die Lebertumore entstehen vermutlich durch anabole Effekte und

die erhöhte metabolische Belastung der Leber. Die Befunde stellen einen Klasseneffekt dar, an dem wahrscheinlich Glukokortikoidrezeptoren beteiligt sind.

Reproduktionstoxizität

Budesonid zeigte bei Ratten eine Beeinträchtigung der Fertilität, erhöhten postimplantären Verlust und verlängerte Tragezeiten. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben Hinweise auf dosisabhängige embryotoxische Effekte (viscerale und skelettale Anomalien).

Der Wirkstoff Budesonid stellt ein Umweltrisiko für aquatische Systeme, insbesondere für Fische, dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Povidon
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer
Ammoniummethacrylat-Copolymer
Triethylcitrat
Talk
Gelatine
Erythrosin (E 127)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid schwarz (E 172)
Natriumdodecylsulfat
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC Blisterpackungen zu 60 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FALK PHARMA GmbH

Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Deutschland
Tel. +49 (0)761 1514-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22449

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, NR